

Use of sphingosine compounds to treat inflammatory skin disorders, especially psoriasis, acne and dermatoheliosis

Patent number: DE19810999

Publication date: 1999-09-16

Inventor: SCHAEFER-KORTING MONIKA (DE); KORTING HANS-CHRISTIAN (DE); KLEUSER BURKHARD (DE); GERBER ROLF (CH)

Applicant: DERMAPHARM GMBH (DE); SCHAEFER KORTING MONIKA (DE); KORTING HANS CHRISTIAN (DE); KLEUSER BURKHARD (DE)

Classification:

- **International:** A61K31/66; A61K31/66; (IPC1-7): A61K31/66; A61K31/13; C07C215/24; C07F9/09

- **european:** A61K31/66

Application number: DE19981010999 19980313

Priority number(s): DE19981010999 19980313

Also published as:

WO9947145 (A1)

EP1064002 (A1)

CA2323887 (A1)

EP1064002 (B9)

EP1064002 (B1)

[more >>](#)

[Report a data error here](#)

Abstract of DE19810999

Sphingosine, sphingosine-1-phosphate, sphingosine-1-phosphate derivatives (I) or their salts are used to treat inflammatory skin disorders. An Independent claim is also included for a composition for treating inflammatory skin disorders comprising one or more active ingredients selected from sphingosine, sphingosine-1-phosphate, sphingosine-1-phosphate derivatives of formula (I) and their salts and a carrier, diluent or excipient: R₁ = 1-6C alkyl; R₂ = H or p-nitrophenyl.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide



⑯ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND

DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT

⑫ Offenlegungsschrift
⑩ DE 198 10 999 A 1

⑮ Int. Cl.⁶:
A 61 K 31/66
C 07 F 9/09
C 07 C 215/24
A 61 K 31/13

⑯ Aktenzeichen: 198 10 999.7
⑰ Anmeldetag: 13. 3. 98
⑲ Offenlegungstag: 16. 9. 99

DE 198 10 999 A 1

① Anmelder:

DERMAPHARM GmbH, 82166 Gräfelfing, DE;
Schäfer-Korting, Monika, Prof. Dr., 14532
Stahnsdorf, DE; Korting, Hans-Christian, Prof. Dr.,
85764 Oberschleißheim, DE; Kleuser, Burkhard, Dr.,
10243 Berlin, DE

② Erfinder:

Schäfer-Korting, Monika, Prof. Dr., 14532
Stahnsdorf, DE; Korting, Hans-Christian, Prof. Dr.,
85764 Oberschleißheim, DE; Kleuser, Burkhard, Dr.,
10243 Berlin, DE; Gerber, Rolf, Dr., Sins, CH

③ Entgegenhaltungen:

WO 88 01 869

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

④ Verwendung von Sphingosin, Sphingosin-1-Phosphat, Sphingosin-1-Phosphat-Derivaten und/oder deren Gemischen zur Behandlung von entzündlichen Hautkrankheiten

⑤ Die Erfindung betrifft eine neue Verwendung von Sphingosin, Sphingosin-1-Phosphat, Sphingosin-1-Phosphat-Derivaten und/oder Gemischen der vorgenannten Substanzen zur Behandlung von entzündlichen Hautkrankheiten, d. h. insbesondere von Psoriasis vulgaris, Acne vulgaris oder von Hautkrankheiten, die chronische Lichtschädigung der Haut beinhalten, die auch mit Kligman als Dermatoheliosis bezeichnet werden.

DE 198 10 999 A 1

DE 198 10 999 A 1

Beschreibung

Die Erfindung betrifft eine neue Verwendung von Sphingosin, Sphingosin-1-Phosphat, Sphingosin-1-Phosphat-Derivaten und/oder Gemischen der vorgenannten Substanzen, nämlich zur Behandlung von entzündlichen Hautkrankheiten, d. h. insbesondere von Psoriasis vulgaris, Acne vulgaris oder von Hauterkrankungen, die chronische Lichtschädigung der Haut beinhalten, die auch mit Kligman als Dermatoheliosis bezeichnet werden.

Die Erfindung betrifft weiterhin Arzneimittel zur Behandlung der oben genannten entzündlichen Hautkrankheiten, welche Sphingosin, Sphingosin-1-Phosphat bzw. Sphingosin-1-Phosphat-Derivate und/oder Gemische der vorgenannten Substanzen als Wirkstoff sowie übliche Träger-, Hilfs- und Verdünnungssubstanzen enthalten. Sie betrifft ferner Arzneimittel mit neuartigen Wirkstoffträgern, wie Liposomen und sogenannten solid lipid nanoparticles. Vorzugsweise betrifft die Erfindung topisch applizierbare Mittel zur Behandlung von Psoriasis vulgaris, Acne vulgaris oder Dermatoheliosis.

Die seit langem in der externen Dermatotherapie verabreichten Glukokortikoide sind nach wie vor die wichtigsten entzündungshemmenden Wirkstoffe. Sie nehmen in der lokalen Therapie den breitesten Raum ein. Darüber hinaus wirken diese Stoffe antiphlogistisch und anti-prurituös sowie antiproliferativ. Erstere Wirkungen spielen bei der Hauptindikation der Glukokortikoide, nämlich akuten entzündlichen Reaktionen der Haut, die wesentliche Rolle. Der letztere Effekt ist vor allem bei der Psoriasis wichtig.

Glukokortikoide beeinflussen die Proliferation von Keratinozyten und Fibroblasten im Sinne einer Hemmung. Dies kann für entzündliche Hautkrankheiten mit hyperproliferativer Komponente eine erwünschte Wirkung sein. So werden Glukokortikoide auch bei der Schuppenflechte eingesetzt. Die Wirkung auf die Fibroblasten kann zur Hautverdünnung bzw. zur Hautatrophie führen, also zu einer sehr wesentlichen unerwünschten örtlichen Wirkung.

Eine wichtige Zielerkrankung stellt somit die Psoriasis vulgaris dar. Sie ist bei hellhäutigen Menschen die häufigste Hauterkrankung mit polygener Vererbung und multifunktionaler Auslösung. Psoriasis vulgaris ist im wesentlichen gekennzeichnet durch überstürzte Epidermis-Bildung (Hyperproliferation), d. h. eine Keratinozyten-Wanderung von der Basalschicht bis zur Hornschicht von ca. 4 Tagen (normalerweise beträgt diese 28 Tage). Weiterhin wurde bei psoriatischer Haut eine deutlich höhere Resorption und zugleich eine verkürzte Ausscheidung von Fremdstoffen im Urin festgestellt und mit der Zerstörung der Barriere- und Reservoir-Funktion der oberen Hautschichten erklärt.

Bei der Acne vulgaris handelt es sich um eine in der Pubertät, selten später auftretende gelegentlich bis zum 30. Lebensjahr anhaltende Hautkrankheit, die durch eine Talgdrüsen-Hyperplasie und eine Verhorngungsstörung der Follikel zu deren Verstopfung mit Bildung von Komedonen, den für die Acne vulgaris typischen Effloreszenzen, führt. Bei der Acne vulgaris liegt insbesondere auch eine Störung der Zelldifferenzierung vor. Üblicherweise wird die Akne keratolytisch mit Benzoylperoxid oder Tretinoin oder antimikrobiell mit Erythromycin, Clindamycin oder Azelainsäure behandelt. Systemisch besteht die Möglichkeit, antimikrobiell mit Tetracyclinen bzw. antiseborrhoisch mit Antiandrogenen oder Östrogenen zu arbeiten bzw. das systemische Retinoid Isotretinoin einzusetzen.

Immer häufiger wird auch eine Hautkrankheit beobachtet, die als eine chronische Lichtschädigung der Haut zu verstehen ist, und die man mit Kligman als Dermatoheliosis bezeichnet. Eine wichtige Erkrankung aus diesem Formenkreis ist eine Vorstufe des Stachelzellkrebses der Haut, die aktinische oder solare Keratose. Hier liegt eine schwerwiegende Differenzierungsstörung der Epidermis vor.

Sphingolipide umfassen eine große Klasse von biologisch bedeutsamen Verbindungen. Derartige Verbindungen sind Bestandteile von Zellmembranen. Eine wesentliche Verbindung der Sphingolipide ist das Sphingosin.

Befinden sich die Sphingolipide in der Zelle, werden sie metabolisiert, um Sphingosin als metabolisches Intermediat zu ergeben. Sphingosin-1-Phosphat ist als Produkt der Sphingosin-Kinase bekannt (siehe z. B. Stoffel, W., Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem., 354, 562, 1973).

Sphingolipid-Abbauprodukte wie Ceramid, Sphingosin und Sphingosin-1-Phosphat werden in der Literatur als neue sogenannte "second messenger" diskutiert. Sphingosin und andere Abbauprodukte des Sphingosin-Metabolismus regulieren entweder Apoptose oder mitogene Effekte, was in Abhängigkeit vom Zelltyp und der Natur des Stimulus zu sehen ist.

Apoptose ist ein essentieller physiologischer Prozeß, der hilft, Zellzahlen zu regulieren. WO 96/18404 beschreibt in diesem Zusammenhang, daß Sphingosin und N-Methylderivate von Sphingosin Apoptose in bestimmten Zelltypen induzieren.

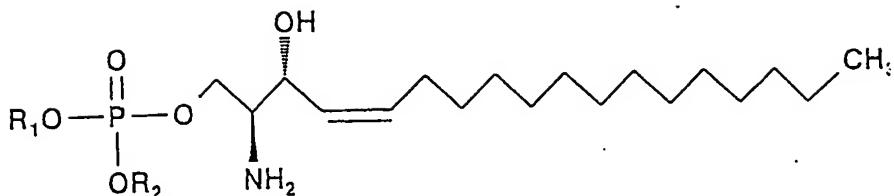
Weiterhin wird diskutiert, daß in Swiss 3T3-Fibroblasten Sphingosin-1-Phosphat die Proliferation fördert. Zahlreiche intrazelluläre Abläufe werden durch Sphingosin-1-Phosphat beeinflußt. So erhöht Sphingosin-1-Phosphat die intrazelluläre Ca^{2+} -Ionenkonzentration aus intrazellulären Speichern auf einem IP₃-unabhängigen Weg und senkt die intrazelluläre Konzentration von cAMP. Pertussistoxin verhindert den inhibitorischen Effekt von Sphingosin-1-Phosphat auf die cAMP-Bildung, was eine G_i- oder G_i-ähnliche Signalkaskade von Sphingosin-1-Phosphat vermuten läßt.

Aus WO 95/21848 sind verschiedene Syntheseverfahren für Sphingosin-1-Phosphat bzw. für verschiedene Sphingosin-1-Phosphat-Derivate bekannt.

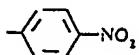
WO 93/19760 beschreibt die Auswirkung von Sphingosin-1-Phosphat und seinen Derivaten auf die Zellbeweglichkeit. Ebenfalls wird in WO 93/1 9760 die Verwendung von Sphingosin-1-Phosphat als Antitumor-Mittel beschrieben.

Es ist daher Aufgabe der Erfindung, neue Wirkstoffe zur Behandlung von entzündlichen Hautkrankheiten und insbesondere von Psoriasis vulgaris, Acne vulgaris oder Dermatoheliosis bereitzustellen. Weiterhin soll ein neues Arzneimittel, das die vorgenannten neuen Wirkstoffe enthält, bereitgestellt werden. Das Arzneimittel soll insbesondere topisch applizierbar sein, es soll ein Tensid-freier Arzneistoffträger zur Verfügung gestellt werden, der eine Dispersion von Teilchen in einem wässrigen Medium bilden kann, wodurch die Aufnahme des Wirkstoffes in die Haut begünstigt wird.

Die oben genannte Aufgabe wird durch die neuartige Verwendung von Sphingosin, Sphingosin-1-Phosphat, Sphingosin-1-Phosphat-Derivaten der allgemeinen Formel I,



worin R_1 ein Alkylrest mit 1 bis 6 C-Atomen und
 R_2 = Wasserstoff oder



ist, gelöst.

In den Unteransprüchen sind vorteilhafte Ausführungsformen der Erfindung enthalten.

Überraschenderweise wurde nämlich durch die Erfinder festgestellt, daß Sphingosin, Sphingosin-1-Phosphat sowie Derivate dieser Substanzen die Proliferation von Keratinozyten hemmen, während sie ihre Differenzierung fördern, und das bei fehlender Proliferation-hemmender Wirkung auf Fibroblasten.

Erfindungsgemäß wurde gezeigt, daß insbesondere Sphingosin-1-Phosphat Einfluß auf das Wachstumsverhalten und die Differenzierung von Keratinozyten und Fibroblasten als den wichtigsten Zellen der Haut hat. Erstmalig konnte gezeigt werden, daß Sphingosin-1-Phosphat die Proliferation von primären Fibroblasten stimuliert, während die Proliferation der Keratinozyten stark abnimmt. Verschiedene Sphingosin-1-Phosphate der oben genannten Formel I zeigten ähnliche Ergebnisse.

Die Ergebnisse zeigen eindeutig, daß der Effekt spezifisch für Sphingosin-1-Phosphat ist, etwas abgeschwächt findet er sich auch bei Sphingosin, und anderen Sphingosin-Derivaten. Besonders wichtig ist, daß der anti-proliferative Effekt von Sphingosin-1-Phosphat nicht auf einer cytotoxischen Wirkung beruht, wie sie bei Anti-Tumor-Mitteln vorliegt, und daß das Differenzierungsprofil der Zellen beeinflußt wird. So induziert Sphingosin-1-Phosphat die Differenzierung von Keratinozyten. Daher liegt die Verwendung von Sphingosin, Sphingosin-1-Phosphat, Sphingosin-1-Phosphat-Derivaten der oben genannten Formel I in der Behandlung von entzündlichen hyper-proliferierenden Hautkrankheiten nahe.

Die Erfindung betrifft daher auch ein Arzneimittel zur Behandlung von entzündlichen Hautkrankheiten, insbesondere von Psoriasis vulgaris, Acne vulgaris oder Dermatochloisis. Das erfindungsgemäße Mittel enthält einen oder mehrere Wirkstoffe ausgewählt aus Sphingosin, Sphingosin-1-Phosphat, Sphingosin-1-Phosphat-Derivaten der oben genannten Formel I und/oder Gemischen der vorgenannten Substanzen und/oder pharmazeutisch annehmbaren Salzen der vorgenannten Substanzen und einen pharmazeutisch annehmbaren Träger, Verdünner oder Exzipienten.

Als Trägersubstanzen kommen Phospholipide, wie Soja- und/oder Ei-Lecithine, natürliche und/oder semisynthetische Phospholipide in einer Konzentration von 0,1 bis 10 Gew.-%, bevorzugt 1 bis 5 Gew.-%, in Frage. Weiterhin kommen Glykosphingolipide in einer Konzentration von 0,01 bis 0,5%, bevorzugt von 0,05 bis 0,2%, in Betracht. Als weitere Lipide für den Arzneimittelträger können Phosphatidylcholin wie z. B. Phosphatidylcholin S100 (Hersteller: Lipoid KG, Ludwigshafen) oder auch Cholesterin verwendet werden. Vorzugsweise wird in dem Arzneimittel zur Behandlung von entzündlichen Hautkrankheiten Sphingosin-1-Phosphat verwendet. Sphingosin-1-Phosphat bzw. seine Derivate sollen im wesentlichen frei vom L-threo-Isomer sein. In einer besonders bevorzugten Ausführungsform ist das erfindungsgemäße Mittel in Liposomen verpackt, ist topisch applizierbar und hat insbesondere die Form eines Hydrogels, Oleogels oder einer Lotion. Der Wirkstoff, und hier insbesondere Sphingosin-1-Phosphat, liegt im fertigen Präparat in Konzentrationen von 0,002 bis 0,05 mg/g vor. Besonders bevorzugt liegt eine Wirkstoffkonzentration im fertigen Präparat von 0,005–0,01 mg/g vor.

Zur Verkapselung der erfindungsgemäßen Wirkstoffe, d. h. von Sphingosin, Sphingosin-1-Phosphat oder Sphingosin-1-Phosphat-Derivaten oder Gemischen davon, können die Verfahren angewendet werden, die dem Fachmann an sich wohl bekannt sind. So kann man beispielsweise diese Wirkstoffe und die Liposomen-bildenden Substanzen in einem organischen Lösungsmittel lösen, die Lösung mit einer wässrigen Phase mischen und gegebenenfalls nach Homogenisation das Lösungsmittel destillativ entfernen. Üblicherweise werden die 100- bis 500 000fache Gewichtsmenge Liposomenbildende Substanz oder Substanzgemisch, bezogen auf den Wirkstoff, z. B. Sphingosin-1-Phosphat, verwendet.

Zur Herstellung von Liposomen-Suspensionen verwendet man üblicherweise 0,5 bis 10 Gew.-% Phospholipid oder Phospholipid-Gemisch bezogen auf die wässrige Phase. Geeignete Gemische können bis zu 60 Gew.-% Cholesterin und bis zu 30 Gew.-% Ladungsträger enthalten. Als Lösungsmittel verwendet man vorzugsweise Alkohole.

Da die Lipide oxidationsempfindlich sind, können auch Antioxidantien usw. zugesetzt werden.

Die Verkapselung von Sphingosin bzw. Sphingosin-1-Phosphat in Liposomen kann unter den gleichen Bedingungen durchgeführt werden, wie sie in vorbekannten Verfahren dieser Art beschrieben ist (siehe z. B. EP 0 605 497 oder DE 44 40 337).

Die optimale Wirkstoffkonzentration in den fertigen pharmazeutischen Präparaten ist naturgemäß von der Art des Wirkstoffes und der galenischen Zubereitung abhängig und muß im Einzelfall mittels der üblichen Vorversuche ermittelt werden. In der Regel wird es ausreichend sein, wenn man pharmazeutische Präparate anwendet, die 0,002 bis 0,05 mg und vorzugsweise 0,005 bis 0,01 mg Sphingosin, Sphingosin-1-Phosphat pro Gramm Präparat enthalten.

Die nachfolgenden Beispiele und Ergebnisse dienen zur näheren Erläuterung der Erfindung.

DE 198 10 999 A 1

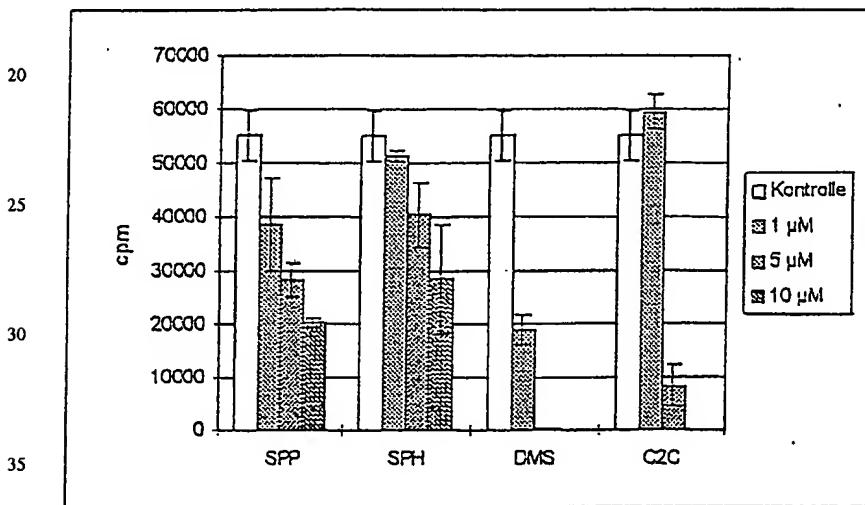
1. Beeinflussung der Keratinozyten-Proliferation

Die Proliferation von Keratinozyten wurde in Gegenwart von 1–10 µM von Sphingolipid-Derivaten untersucht. Nach 4-tägiger Behandlung mit verschiedenen Sphingolipiden wurde in der logarithmischen Wachstumsphase der Keratinozyten der [³H]-Thymidineinbau in die DNA gemessen. Sphingosin-1-Phosphat (SPP) wirkte in KGM (keratinocyte growth medium) stark proliferationshemmend, dabei konnte eine ausgeprägte Konzentrationsabhängigkeit beobachtet werden. Eine Proliferationshemmung tritt bereits bei einer Konzentration von 1 µM ein, 10 µM SPP reduzierten den Thymidineinbau um ca. 63,1% (Abb. 1). Damit es ebenso potent wie Vitamin D₃, welches bei Psoriasis vulgaris Verwendung findet. Sphingosin (SPH) zeigte ebenfalls eine wachstumshemmende Wirkung, aber der Effekt war schwächer ausgeprägt als bei SPP. Anhand des MTT-Tests wurde die Zellvitalität von SPP in Gegenwart von 1–25 µM SPP untersucht, bis 10 µM wirkten nicht toxisch. Andere Sphingolipid-Derivate wie Dimethylsphingosin (DMS) und C2-Ceramid (C2C) hemmten zwar ebenso den Thymidineinbau, diese Wirkung war jedoch allein auf die Toxizität beider Substanzen zurückzuführen.

Dies zeigten mikroskopische Untersuchungen wie auch der MTT-Test.

15

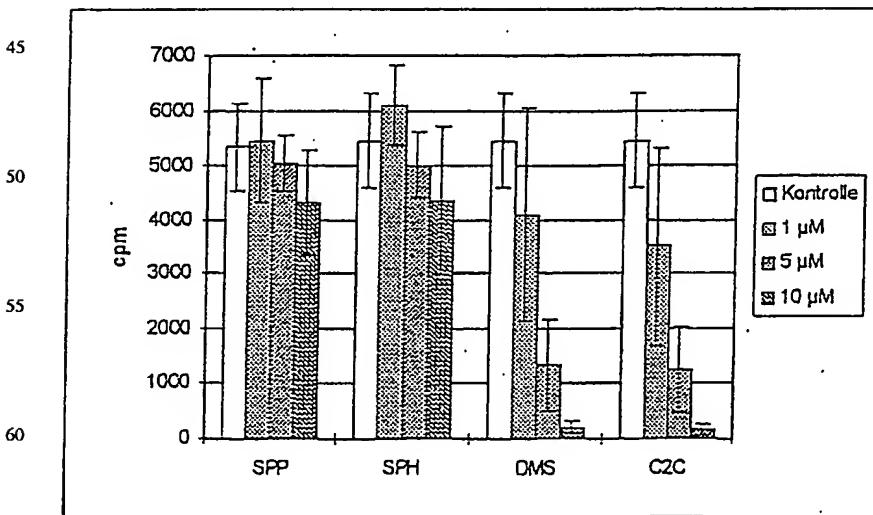
Abb. 1. Wirkung von Sphingolipiden auf die DNA-Synthese an Keratinozyten in KGM



Die Versuche wurden auch an in "keratinocyte basal medium" (KBM), ohne Supplamente) kultivierten Keratinozyten durchgeführt. Damit konnte festgestellt werden, daß SPP bzw. SPH keine mitogenen Effekte an Keratinozyten besitzen (Abb. 2). DMS und C2C wirkten auch in diesem Medium toxisch.

40

Abb. 2. Wirkung von Sphingolipiden auf die DNA-Synthese an Keratinozyten in KBM



65

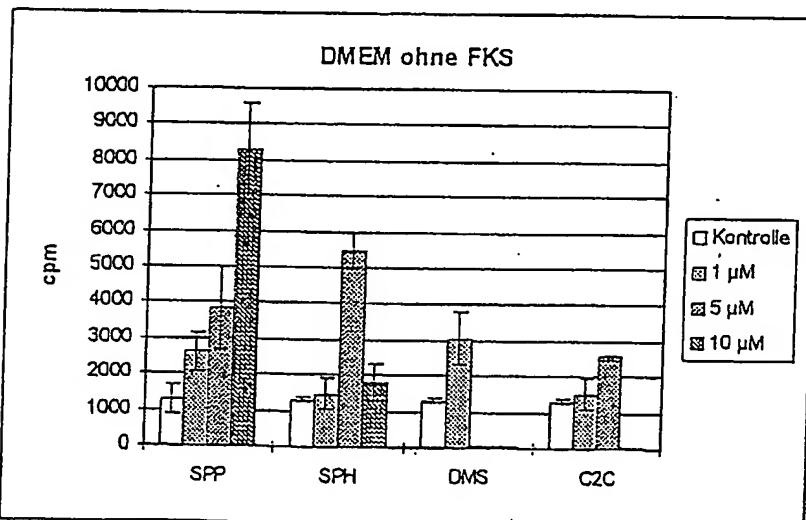
2. Untersuchungen zur Fibroblasten-Proliferation

Das Wachstumsverhalten menschlicher Fibroblasten in Gegenwart der Testsubstanzen wurde an nicht stimulierten

DE 198 10 999 A 1

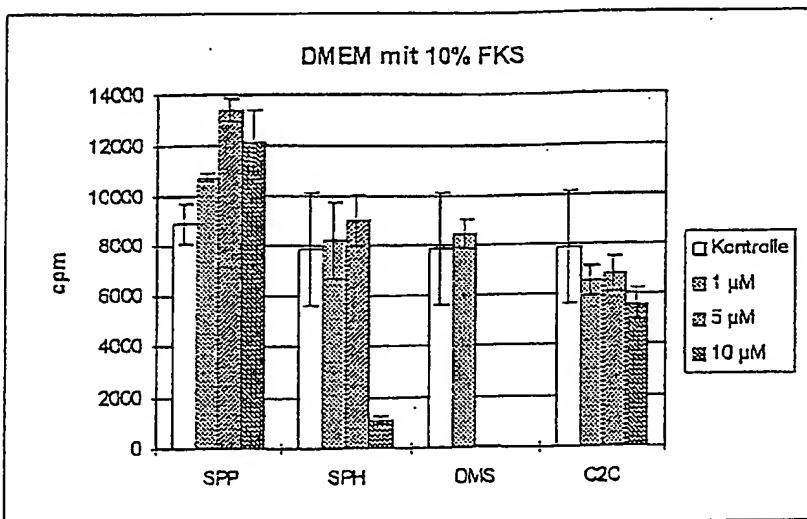
Zellen verfolgt, die in serumfreiem Medium (nach Dulbecco modifiziertes Earle-Medium (DMEM) ohne fetales Kälber-Serum (FKS)) kultiviert wurden. Die Proliferation wurde durch SPH und insbesondere SPP konzentrationsunabhängig stark stimuliert (Abb. 3). Die höchste Aktivität von SPP wurde in der Konzentration von 10 µM gemessen (ca. 6,5fach), aber auch 1 µM bewirkten bereits eine wahrnehmbare Proliferationszunahme. Damit wird die proliferative Wirkung an Fibroblasten in den gleichen Konzentrationen hervorgerufen wie der antiproliferative Effekt an Keratinozyten. Auch SPH verstärkte bei Fibroblasten die Teilungsaktivität, wieder lag die Wirkstärke niedriger als bei SPP. Konzentrationen von 10 µM SPH induzierten schon toxische Effekte. DMS und C2C zeigten in niedrigen Konzentrationen eine sehr geringe proliferationsfördernde Wirkung, Konzentrationen von 5 µM und mehr wiesen eine ausgeprägte Toxizität auf.

Abb. 3. Wirkung von Sphingolipiden auf die DNA-Synthese an Fibroblasten in DMEM



Analoge Versuche wurden mit Zellen durchgeführt, die in serumhaltigem Medium kultiviert wurden und sich in der Wachstumsphase befanden. Wie zu erwarten, fielen die proproliferativen Effekte aufgrund der Überlagerung der Effekte von Serumbestandteilen wesentlich geringer aus, ein antiproliferativer Effekt war jedoch nicht feststellbar (Abb. 4).

Abb. 4. Wirkung von Sphingolipiden auf die DNA-Synthese an Fibroblasten in serumhaltigem DMEM

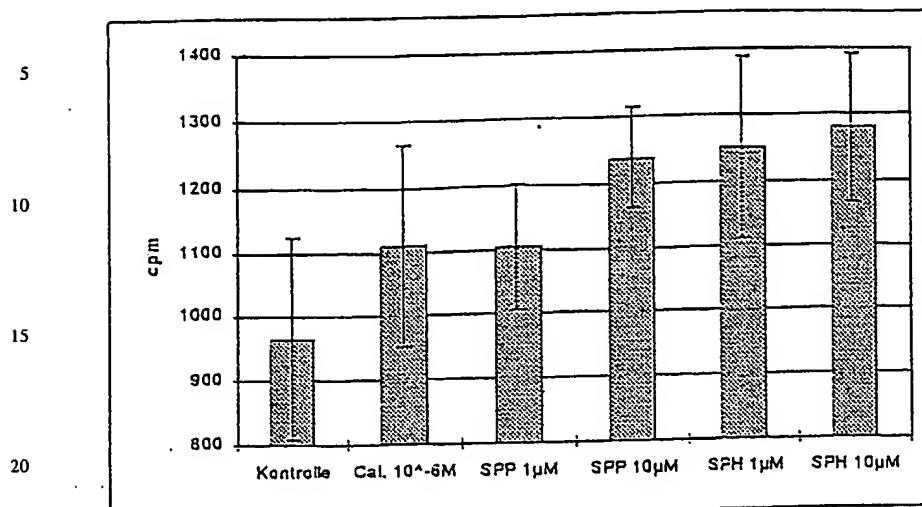


3. Einfluß auf die Differenzierung von Keratinozyten

Nachdem gezeigt worden war, daß SPP die Proliferation von Keratinozyten hemmt, ohne daß damit eine vermehrte Toxizität verbunden ist, wurde der Differenzierungsgrad der Zellen nach Einwirkung der Sphingolipid-Derivate untersucht. Die Bestimmung der Transglutaminase-Aktivität zeigte, daß lediglich SPP und SPH die Differenzierung von Keratinozyten förderten – also genau die Lipide, die proliferationshemmend wirken. Als Vergleich wurde der aktive Metabolit von Vitamin D₃ herangezogen, der ebenfalls eine Differenzierung fördert. Die Zunahme der Differenzierung von Keratinoyzen durch SPP und SPH ist demnach durchaus vergleichbar mit der Wirkung von Vitamin D₃ (Abb. 5).

DE 198 10 999 A 1

Abb. 5. Wirkung von Sphingolipiden auf die Differenzierung an Keratinozyten



25

Beispiel 1

Herstellung von Sphingosin-1-Phosphat enthaltenden Liposomen-Suspensionen

Im folgenden wird die Herstellung von Liposomen-Suspensionen mit Hilfe der Filmmethode mit anschließender Hochdruck-Homogenisation beschrieben.

7,5 g Phosphatidylcholin 5100 (Hersteller: Lipoid KG, Ludwigshafen), 0,75 g Cholesterin und 15 mg Sphingosin-1-Phosphat (D-Erythro-Form) werden in 5 ml 96%igem Ethanol gelöst. Dann wird die Lösung schonend mittels eines Rotationsverdampfers zur Trocknung eingeengt, wobei sich ein Lipidfilm an der Kolbenwand bildet. Der Lipidfilm wird mit 141,7 g destilliertem Wasser abgelöst. Anschließend wird die erhaltene Liposomen-Suspension (MLV) mit einem Hochdruck-Homogenisator bei 950 bar homogenisiert und durch einen Filter von 0,2 µm filtriert. Die resultierende Liposomen-Suspension enthält Liposomen mit einer mittleren Größe von 35 nm. Der Gehalt an Phosphatidylcholin liegt bei 48 mg/g; der Gehalt an eingebautem Wirkstoff beträgt 0,1 mg/g.

Herstellung eines liposomalen Lipogels

40

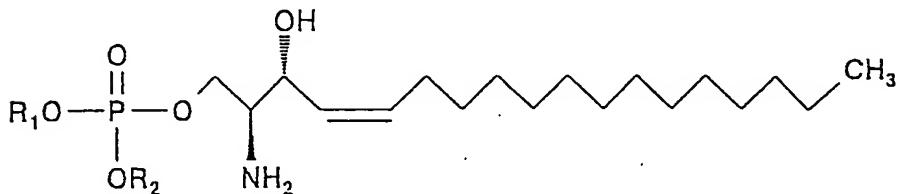
Die gemäß oben genanntem Beispiel 1 hergestellten Liposomen werden 1 : 10 (G/G) mit Citrat-Phosphatpuffer pH 5,5 verdünnt. Als Gelbildner wird Ketrol TF® aufgestreut und dispergiert. Es wird schwach opaleszentes Gel erhalten, welches noch konserviert wird. Die Wirkstoffkonzentration liegt bei 10 µg/g.

45

Patentansprüche

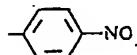
1. Verwendung von Sphingosin, Sphingosin-1-Phosphat, Sphingosin-1-Phosphat-Derivaten der folgenden Formel I.

50



worin R_1 ein Alkylrest mit 1 bis 6 C-Atomen und R_2 = Wasserstoff oder

60



ist, und/oder pharmazeutisch annehmbaren Salzen der vorgenannten Substanzen, und/oder Gemischen der vorgenannten Substanzen zur Behandlung von entzündlichen Hautkrankheiten.

2. Verwendung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die entzündlichen Hautkrankheiten Psoriasis vulgaris, Acne vulgaris oder Dermatopheliosis sind.

3. Verwendung gemäß Anspruch 1 oder Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß das Sphingosin-1-Phosphat oder

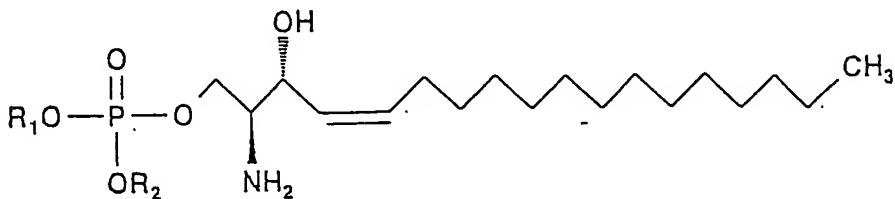
DE 198 10 999 A 1

die Sphingosin-1-Phosphat-Derivate im wesentlichen kein L-threo-Isomer enthalten.

4. Mittel zur Behandlung von entzündlichen Hautkrankheiten, umfassend:

- einen oder mehrere Wirkstoffe ausgewählt aus Sphingosin, Sphingosin-1-Phosphat, Sphingosin-1-Phosphat-Derivaten der folgenden Formel I,

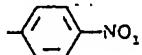
5



10

worin R₁ ein Alkylrest mit C₁ bis C₆-Atomen und R₂ Wasserstoff oder

15



bedeuten,

und/oder Gemischen der vorgenannten Substanzen und/oder pharmazeutisch annehmbaren Salzen der vorgenannten Substanzen, und

- einen pharmazeutisch annehmbaren Träger, Verdünner oder Exzipienten.

20

5. Mittel gemäß Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß das Sphingosin-1-Phosphat bzw. seine Derivate im wesentlichen frei vom L-threo-Isomer sind.

25

6. Mittel gemäß Anspruch 4 oder 5, dadurch gekennzeichnet, daß es in Liposomen verkapselftes Sphingosin, Sphingosin-1-Phosphat, Sphingosin-1-Phosphat-Derivate und/oder Gemische davon enthält.

7. Mittel gemäß Anspruch 4, 5 oder 6, dadurch gekennzeichnet, daß es topisch applizierbar ist und in Form eines Hydrogels, Oleogels oder einer Lotion vorliegt.

30

8. Mittel gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß es eine Wirkstoffkonzentration, insbesondere von Sphingosin-1-Phosphat, im fertigen Präparat von 0,002 bis 0,05 mg/g, insbesondere von 0,005 bis 0,01 mg/g, enthält.

35

40

45

50

55

60

65

- Leerseite -